

Immune Responses Involved in *Mycobacterium Tuberculosis* Infection

Roghayeh Teimourpour¹, Ehsan Aryan², Zahra Meshkat^{2*}

¹Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

²Antimicrobial Resistance Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

***Corresponding Author:**
Zahra Meshkat,
Department of Microbiology,
Faculty of Medicine, Ardabil
University of Medical
Sciences, Ardabil, Iran.

Email:
meshkatz@mums.ac.ir

Received: 14 Nov, 2015

Accepted: 22 Dec, 2015

Abstract

Background and Objectives: *Mycobacterium tuberculosis* is the causative agent of tuberculosis (TB). Approximately one-third of the world's population is infected with *M. tuberculosis*. Despite the availability of drug and vaccine, it remains one of the leading causes of death in humans especially in developing countries. Epidemiological studies have indicated that only 10-30% of people exposed to tubercle bacillus are infected with *M. tuberculosis*, and at least 90% of the infected people finally do not acquire TB. The studies have indicated that the host efficient immune system has essential roles in the control of TB infection such that the highest rate of mortality and morbidity is seen in immunocompromised patients such as people infected with HIV.

M. tuberculosis is an obligatory intracellular bacterium. It enters the body mainly through the respiratory tract and alveolar macrophages combat this pathogen most commonly. In addition to alveolar macrophages, various T-cell subpopulations need to be activated to overcome this bacterium's resistance to the host defense systems. CD4+ T cells, through production of several cytokines such as IFN- γ and TNF- α , and CD8+ T cells, through cytotoxic activities and induction of apoptosis in infected cells, play critical roles in inducing appropriate immune responses against *M. tuberculosis*.

Although cell-mediated immunity is the cornerstone of host responses against TB and the recent studies have provided evidence for the importance of humoral and innate immune system in the control of TB, a profound understanding of the immune responses would provide a basis for development of new generations of vaccines and drugs. The present study addresses immune responses involved in *M. tuberculosis* infection.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; CD8+ T cells; Immunity, innate; CD4+ T cell; Immunity, humoral.

پاسخ‌های ایمنی دخیل در عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

رقیه تیمورپور^۱، احسان آریان^۲، زهرا مشکات^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. Tuberculosis*)، عامل ایجادکننده بیماری سل می‌باشد. تقریباً یک‌سوم جمعیت جهان با این باکتری آلوده هستند و باوجود دسترسی به واکسن و دارو، عامل مهم مرگ و میر در انسانها، به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد تنها ۳۰-۱۰٪ افرادی که با باسیل سل برخورد دارند به این باکتری آلوده می‌شوند و در ۹۰٪ از افراد آلوده و بیشتر، پیشرفت به سمت توبرکلوزیس اتفاق نمی‌افتد. این مطالعات نشان می‌دهد سیستم ایمنی مناسب میزبان، نقش بسیار حیاتی در کنترل عفونت سل دارد، به‌طوری‌که بیشترین میزان مرگ و میر در بیماران با ضعف سیستم ایمنی مانند افراد آلوده به HIV دیده می‌شود. *M. tuberculosis* یک باکتری داخل سلولی اختیاری است. راه اصلی ورود آن به بدن دستگاه تنفسی است و بیشترین سلول‌هایی که با این پاتوژن مبارزه می‌کنند ماکروفاژهای آلوئولار می‌باشند. علاوه بر ماکروفاژهای آلوئولار، انواع مختلفی از سلول‌های T باید برای مقابله با مقاومت باکتری در برابر سیستم‌های دفاعی میزبان، فعال شوند. سلول‌های CD4+T از طریق تولید انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها مانند $IFN-\gamma$ ، $TNF-\alpha$ و سلول‌های CD8+T از طریق فعالیت‌های سایتوتوکسیک و القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده در سلول‌های آلوده، نقش مهمی را در القای پاسخ‌های ایمنی مناسب بر ضد *M. tuberculosis* ایفا می‌کنند.

ایمنی سلولی، اساس پاسخ‌های میزبان بر ضد عفونت توبرکلوزیس است و در مطالعات اخیر نیز به اهمیت سیستم ایمنی ذاتی و هومورال در کنترل عفونت توبرکلوزیس اشاره شده است. شناخت دقیق سیستم‌های ایمنی، زمینه را جهت طراحی و گسترش نسل جدید واکسن و دارو فراهم می‌کند. در این مقاله به بررسی پاسخ‌های ایمنی دخیل در عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پرداخته شده است.

کلیدواژه‌ها: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس؛ سی دی ۸+ تی سل؛ پاسخ ایمنی؛ سی دی ۴+ تی سل؛ ایمنی همورال.

اگرچه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

زهرا مشکات، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
meshkatz@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۱

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Moslehi A, Moslehi A. Moslehi A, Moslehi A. Evolution of extant antibody effect on natural platelets and neutrophils in people with platelet satellitism. Qom Univ Med Sci J 2016;10(7):89-99. [Full Text in Persian]

مقدمه

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. Tuberculosis*) یک پاتوژن داخل سلولی بوده که اولین بار توسط Robert Koch در سال ۱۸۸۲ شناسایی شد و تا به امروز نیز بیش از هر عامل عفونی دیگر موجب مرگ انسانها شده است. بیماری توبرکلوزیس همواره از زمان باستان، انسان را رنج داده، به طوری که در قرن نوزدهم از هر چهار مرگ، یکی به دلیل ابتلا به توبرکلوزیس بوده است. ماهیت مزمن عفونت توبرکلوزیس، طولانی بودن دوره درمان، بروز سویه‌های مقاوم به درمان و شیوع عفونت همزمان توبرکلوزیس با ایدز باعث شده تا توبرکلوزیس یک بار بزرگ بر دوش جامعه بوده و نگرانی‌های زیادی نیز برای سلامت بشر ایجاد کند (۱). مطالعات گسترده نشان داده است در ۹۵-۹۰٪ افراد سالم، باسیل سل پس ورود به بدن از طریق سیستم ایمنی اکتسابی مهار می‌شود، هرچند که امروزه، نقش سیستم ایمنی ذاتی و همورال نیز در کنترل توبرکلوزیس مورد تحقیق و بررسی گسترده قرار گرفته است (۲). مهم‌ترین بخش سیستم ایمنی اکتسابی، سلول‌های $CD4^+$ T و دیگر زیرگروه‌ها مانند گاما - دلتا، سلول‌های محدود به $CD1$ ، $CD8^+$ ، همچنین سلول‌های ماکروفاژ می‌باشد. این یافته‌ها همگی مؤید نقش بسیار اساسی سیستم ایمنی میزبان در مقابله با باسیل سل هستند (۳-۶).

تطابق برای رشد در فاکتوزوم ماکروفاژ

M. tuberculosis ماکروفاژ را برای رشد ترجیح می‌دهد. وقتی *M. tuberculosis* وارد ماکروفاژ می‌شود آنها غیرفعال بوده و قادر به کشتن و مهار رشد باکتری نیستند. به طور اولیه، باکتری وارد فاکتوزوم شده و شروع به تکثیر می‌کند. در درون بدن انسان، داخل فاکتوزوم در ماکروفاژها، باسیل سل با واسطه‌های اکسیژن و شرایط اسیدی روبرو می‌شود (۷). به علاوه، در داخل گرانولوماهای کازئینی، باکتری در شرایط کمبود فشار اکسیژن و سمی که به وسیله لیپازها و پروتئازهای آزاد شده از سلول‌های ایمنی مرده تولید می‌شوند قرار دارد. وقتی سیستم ایمنی شروع به فعال شدن می‌کند ماکروفاژ به وسیله $IFN-\gamma$ تحریک شده و قابلیت آنها در کشتن باکتری داخل سلولی، تولید رادیکال‌های اکسیژن و ایجاد استرس اسیدی افزایش پیدا می‌کند (۸). در پاسخ نیز *M. tuberculosis* در داخل ماکروفاژ، واکنش‌های دفاعی

نشان داده و متابولیسم لیپید را افزایش و دسترس بودن کربوهیدرات‌ها را در سطح خود کاهش می‌دهد. به علاوه در داخل ماکروفاژ؛ ژن‌های درگیر در پاسخ‌های استرسی، ژن‌های مربوط به تولید دیواره سلولی، تنفس بی‌هوازی، تولید سیدروفور و ترانسپوزازها (Transposases) افزایش می‌یابد (۹، ۱۰).

رستپورهای دخیل در پاتوژن

موفقیت *M. tuberculosis* در ایجاد عفونت، بستگی به برهمکنش اولیه پاتوژن و سلول‌های میزبان دارد. *M. Tuberculosis* به طور اولیه ریه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین، ماکروفاژهای آلوئولار اولین خط دفاعی را برضد *M. tuberculosis* ایجاد می‌کنند. فاگوسیتوز این باکتری می‌تواند با یا بدون اپسونیزاسیون از طریق انواع مختلفی از رستپورهای موجود در سطح سلول‌های بیگانه‌خوار رخ دهد (۱۱). مطالعات نشان داده است نوع رستپور مورد استفاده در ورود *M. tuberculosis* به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مانند ماکروفاژ، پاسخ ایمنی میزبان را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. هضم *M. Tuberculosis* از طریق FCR (Fc receptor) منجر به انفجار تنفسی و پاسخ‌های التهابی در ماکروفاژ می‌شود. در مقابل، ورود باکتری از طریق CR (3Complement Receptor)، از فعال شدن ماکروفاژ جلوگیری می‌کند. مانوز رستپور و $CD14$ در اتصال به لیپوآرایی‌نومانان نقش دارد. لیپوآرایی‌نومانان، نقش مهمی نیز در پاسخ‌های ایمنی میزبان داشته و با ممانعت از اتصال فاکتوزوم به لیوزوم، از تکثیر سلول T، همچنین فعال شدن ماکروفاژ با واسطه $IFN-\gamma$ جلوگیری می‌کند (۱۰، ۱۲).

۱- رستپورهای کمپلمان (Complement Receptor): این رستپورها ($CR1$ ، $CR4$ و $CR3$) در هضم *M. Tuberculosis* نقش دارند. با این وجود، $CR3$ نقش بسیار مهم‌تری در فاگوسیتوز *M. tuberculosis* ایفا می‌کند. در نبود $CR3$ ، ۸۰٪ فاگوسیتوز *M. tuberculosis* کاهش می‌یابد (۱۳، ۸).

۲- رستپور مانوز (Mannose Receptor): به طور عمده این رستپور بیشتر در سطح ماکروفاژهای بافتی و ماکروفاژهای مشتق شده از مونوسیت یافت می‌شود و در فاگوسیتوز مستقل از اپسونیزاسیون نیز نقش دارد. رستپور مانوز، به مانوز موجود در لیپوآرایی‌نومانان دیواره سلولی *M. Tuberculosis* متصل و آن را

و فعال‌نمودن آن را تسهیل می‌کند. سلول B در سیستم ایمنی دارای چندین نقش است:

- ۱- به‌عنوان یک APC حرفه‌ای؛
 - ۲- تولید آنتی‌بادی؛
 - ۳- تنظیم تمایز سلول B و گسترش سیستم ایمنی سلولی؛
 - ۴- کمک به تکثیر، بقا و تمایز سلول T.
- سلول B مجری (Be1) مشابه Th1، سایتوکاینی مانند IFN- γ و IL-12 تولید می‌کند؛ درحالی‌که Be2 تولید IL-4 کرده که از مشخصات Th2 است. همچنین سلول B فعال‌شده، مقدار زیادی IL-6 و IL-10 تولید می‌کند که نقش مهمی در سیستم ایمنی سلولی دارند. IL-6 تحریک‌کننده سلول‌های T می‌باشد، درحالی‌که IL-10، مهارکننده سلول‌های T است (۱۸). IL-10 باعث مهار قوی ماکروفاژ و سلول دندریتیک نیز می‌شود. IL-10 تولیدشده توسط سلول B باعث مهار تولید IL-6 و IL-12 از سلول دندریتیک شده و بدین وسیله از تمایز Th1 و Th17 جلوگیری می‌کند (۱۹). همچنین سلول B از طریق تولید IL-10، از ایجاد بیماری خودایمنی جلوگیری می‌کند. یکی از دلایلی که گفته می‌شود آنتی‌بادی بر ضدپاتوژن‌های داخل سلولی مؤثر نیست این است که آنتی‌بادی به سیتوپلاسم سلول‌ها دسترسی ندارد و نمی‌تواند روی پاتوژن‌ها تأثیر بگذارد. با این وجود، باکتری‌های داخل سلولی مانند *M. tuberculosis* در سیکل عفونت‌زایی خود، فاز خارج سلولی و داخل سلولی دارند. *M. tuberculosis* از طریق سطوح مخاطی وارد بدن شده و سپس توسط ماکروفاژهای آلوئولار بلعیده می‌شود. این باکتری از اتصال فاکتورهای لیزوزوم جلوگیری کرده و بدین ترتیب از کشته شدن فرار می‌کند (۲۰)، و در این شرایط، شروع به تکثیر کرده و منجر به متلاشی شدن سلول آلوده می‌شود. باسیل‌های آزادشده توسط ماکروفاژهای دیگر و مونوسیت‌های خونی که به محل عفونت جذب شده‌اند، بلعیده شده و سپس به ماکروفاژ بالغ تمایز پیدا می‌کنند. ماکروفاژ نابالغ به‌راحتی باکتری را می‌بلعد، درحالی‌که قادر به کشتن آن نبوده و این سیکل، تکرار و در نهایت، *M. tuberculosis* به غدد لنفاوی انتقال پیدا می‌کند (۲۰).

۵- نقش سلول‌های دندریتیک در عفونت‌های مایکوباکتریوم: توبرکلوزیس سلول‌های دندریتیک هم در ایمنی ذاتی و هم در

شناسایی می‌کند. برعکس رستپورهای کمپلمان که در فاگوسیتوز سویه‌های بیماری‌زا و سویه‌های تخفیف حدت یافته (Attenuated)، به یک اندازه نقش دارند، رستپور مانوز تنها در فاگوسیتوز سویه‌های بیماری‌زا نقش دارد که نشان می‌دهد این راه ورود باکتری در بیماری‌زایی باکتری دارای اثرات سودمندی است. مطالعات نشان می‌دهد آنتی‌بادی بر ضد رستپور CD14، از فاگوسیتوز *M. tuberculosis* توسط ماکروفاژ جلوگیری می‌کند (۱۲، ۱۳).

۳- رستپورهای زباله‌روب (Scavenger Receptors): رستپورهای زباله‌روب و FC γ Receptor، نقش کمتری در عفونت با *M. tuberculosis* دارند. زمانی که CR و MR مهار شوند، *M. tuberculosis* به کمک FC γ R و S.R وارد سلول‌های بیگانه‌خوار می‌شود. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به کمک FC γ R *M. tuberculosis* اپسونیزه‌شده با IgG را شناسایی و فاگوسیت می‌کنند. ورود باکتری از طریق FC γ R نیز منجر به تولید واسطه‌های اکسیژن و القای فیوژن فاکتورهای لیزوزوم می‌شود (۹، ۸).

۴- نقش سلول‌های B در عفونت‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس: سلول‌های B، سلول‌هایی هستند که در عرضه آنتی‌ژن به سلول T مؤثر بوده و نقش بسیار مهمی در پاسخ‌های سلول T دارند، همچنین از طریق رستپورهای خود، آنتی‌ژن را کسب می‌کنند. این فرآیند موجب فعال‌شدن سلول‌های B می‌شود. در مرحله بعد، عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های TCD4⁺ صورت گرفته و یک‌سری سایتوکاین تولید می‌شود که این سایتوکاین‌ها روی تولید آنتی‌بادی از سلول B تأثیرگذارند (۱۵). سلول‌های B خود جزء مهمی از گرانولوما هستند. مطالعات بر روی کلامیدیا نشان داده است سیستم ایمنی سلولی به‌تنهایی می‌تواند عفونت کلامیدیا را کنترل کند، درحالی‌که به‌تنهایی قادر نیست از ایجاد عفونت ثانویه و مجدد جلوگیری کند. مطالعات نشان داده است در عدم حضور سلول B، مواجهه مجدد با کلامیدیا باعث می‌شود ایمنی ایجادشده بر ضد آن ناکافی و با تأخیر همراه باشد (۱۶). همچنین سلول B در جلوگیری از عفونت مجدد با یک باکتری داخل سلولی مانند کلامیدیا نقش دارد و عملکرد آن وابسته به FCR است (۱۷). در واقع اتصال به FCR، جذب، پردازش و عرضه آنتی‌ژن به سلول T

ایمنی کتسابی بر ضد *M. tuberculosis* مؤثر بوده و در ایجاد مصونیت بر ضد *M. tuberculosis* نقش بسیار مهمی دارند. در پی فاگوسیت شدن *M. tuberculosis* توسط سلول دندرتیک، TLRها فعال شده و فرآیند بالغ شدن آغاز می‌شود و سلول دندرتیک شروع به افزایش بیان رسپتور کموکاین‌ها، مولکول چسبان‌ها و مولکول‌های کمک محرک می‌کند. افزایش بیان رسپتور کموکاین‌ها، به‌خصوص CCR7، نقش بسیار مهمی در هدایت سلول‌های دندرتیک به غدد لنفاوی دارد. مهاجرت سلول دندرتیک به غدد لنفاوی نیز دارای نقش بسیار مهمی در تحریک پاسخ ایمنی وابسته به Th1 می‌باشد. در پی مهاجرت به غدد لنفاوی، سلول دندرتیک آنتی‌ژن‌های *M. tuberculosis* را پردازش و از طریق MHC-I و MHC-II به TCD4+ و TCD8+ تحریک‌نشده عرضه می‌کند که به این ترتیب سیستم ایمنی اکتسابی فعال می‌شود. واضح است بالغ شدن و مهاجرت سلول دندرتیک، نقش مهمی در القای پاسخ‌های سلول T دارد (۹). همچنین مشخص شده است IL-1 β که توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تولید می‌شود می‌تواند مانع از بالغ شدن سلول‌های دندرتیک و مهار تولید IL-12 از آن گردد. عوامل دیگری مانند IL-10 نیز در مهار مهاجرت سلول دندرتیک و بیان p40 در سلول دندرتیک نقش داشته که بدین ترتیب اثر مهاری در تولید IL-12 دارند. سلول دندرتیک و ماکروفاژهای آلوده‌شده با *M. tuberculosis*، سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که در کنترل عفونت سل نقش مهمی دارند. کموکاین‌ها و کموکاین رسپتورها نیز در مهاجرت سلولی و تشکیل گرانولوما نقش دارند. موش‌هایی که در CCR2 دچار نقص هستند نسبت به عفونت *M. tuberculosis* بسیار حساسند. در این دسته از موش‌ها، مهاجرت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به ریه صورت نمی‌گیرد و سطح بیان IFN- γ و نیتریک اکساید سنتتاز کاهش می‌یابد. در این دسته از موش‌ها، تعداد ماکروفاژهای ریه نیز بسیار کاهش یافته و تعداد نوتروفیل‌ها در ریه افزایش پیدا می‌کند (۲۲، ۲۳).

مواجهه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با سیستم ایمنی ذاتی 1- TLR (Toll-like Recetor): بیشترین مواجهه انسان با *M. tuberculosis* از طریق قطرات تنفسی آلوده با این باکتری می‌باشد.

این قطرات وارد ریه شده و باکتری با ماکروفاژهای آلوئولار و سلول‌های دندرتیک برخورد می‌کند که نتیجه این برخورد، تعیین‌کننده سرنوشت بیماری خواهد بود. باکتری یا به‌وسیله سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی به‌صورت موضعی، محدود و مهار می‌شود و یا اینکه از محل اولیه عفونت خارج شده و عفونت منتشره می‌دهد. در طی اولین برخورد، ماکروفاژها باکتری را از طریق sPRR (Pattern Recognition Receptors) شناسایی می‌کنند. این رسپتورها اجزای باکتری مانند ترهالوزیدی اکسی مایکولات، لیپوآرایینومانان مانوزیله و گلیکو مورامیل دی‌پپتید را نیز شناسایی می‌کنند (۱۱). این مولکول‌ها به‌عنوان PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) عمل کرده و باعث فعال‌شدن سیگنال‌های داخل سلولی در ماکروفاژها می‌شوند. این سیگنال‌ها در نهایت، باعث فعال‌شدن ماکروفاژ شده که این ماکروفاژ فعال می‌تواند *M. tuberculosis* را فاگوسیت کند (۲۴)، همچنین ماکروفاژ می‌تواند یک‌سری سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α نیز تولید کند. لیپوآرایینومانان نیز می‌تواند به‌طور مستقیم به رسپتور مانوز در سطح ماکروفاژ و سلول دندرتیک وصل شود. مهم‌ترین PRRها، TLR هستند که تاکنون ده تا TLR در انسان شناسایی شده است (۱۲). TLR2 و TLR4 نیز محصولات باکتریایی را شناسایی می‌کنند. سلول‌های دندرتیک، سلول‌های مهمی هستند که در اتصال و ارتباط ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند.

برعکس، ماکروفاژهای آلوئولار رسپتور مانوز و رسپتور کمپلمان، نقش مهمی در ورود *M. Tuberculosis* به داخل سلول دندرتیک ندارند. درمقابل، رسپتورهای دیگری مانند C- type lectin و DC-SIGN، نقش مهمی در ورود *M. tuberculosis* به داخل سلول دندرتیک ایفا می‌کنند (۱۴، ۲۵). واکنش بین *M. tuberculosis* با TLRها، یک گام ضروری در شناسایی *M. tuberculosis* است. این مرحله نه تنها در فعال‌سازی سیستم ایمنی ذاتی نقش دارد؛ بلکه به فعال‌شدن سیستم ایمنی اکتسابی کمک می‌کند. TLRها دسته‌ای از پروتئین‌های غشایی هستند که در سطح ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک یافت می‌شوند. TLRها از طریق PAMPها نیز فعال می‌شوند. اتصال TLRها به PAMPها، منجر به فعال‌شدن پاسخ‌های التهابی و تولید

MBL (Mannose Binding Lectin) سطح باکتری و مسیر فرعی از طریق رسوب C3b، در سطح باکتری فعال می‌شود. *M. tuberculosis* از طریق اتصال به C3 می‌تواند مسیر کلاسیک و فرعی را فعال کند. همچنین فعال‌شدن کمپلمان منجر به آپسونیزاسیون باکتری، متلاشی‌شدن باکتری و تحریک لکوسیت‌ها از طریق تحریک تولید کموکاین‌ها می‌شود (۳۱).

۴- ماکروفاژ: ماکروفاژهای آلوئولی، نقش مهمی در حذف میکروب‌هایی که از طریق راه‌های هوایی وارد می‌شوند، دارند و اولین جمعیت سلولی بوده که با باسیل سل وارد واکنش می‌شوند. به‌تازگی مکانیسمی جدید کشف شده که به کمک آن، سلول‌های بیگانه‌خوار از آن برای مقابله با باکتری‌های داخل سلولی استفاده می‌کنند. در این مکانیسم، سلول‌های بیگانه‌خوار با انتقال فلزاتی مانند آهن، مس و روی به میکروارگانیسم آسیب می‌رسانند. مهم‌ترین ویژگی *M. tuberculosis* این است که می‌تواند مواد غذایی ضروری را به دست آورد، درحالی‌که به‌طور طبیعی به ترکیبات سمی مقاوم است (۳۲). این ترکیبات فلزی برای رشد باکتری لازم هستند. اما چنانچه غلظت آنها افزایش پیدا کند برای باکتری سمی می‌شوند. مطالعات مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد ماکروفاژ از مس جهت مقابله با *M. tuberculosis* در داخل فاگوزوم استفاده می‌کند. در مقابل، *M. tuberculosis* چندین مکانیسم جهت مقابله با اثرات سمی مس دارد از جمله پروتئینی به نام Ctpv تولید می‌کند که به‌عنوان پمپ عمل کرده و منجر به خروج مس از باکتری می‌شود (۳۳، ۲۱). *M. tuberculosis* از طریق چند آنتی‌ژن مانند Esat-6 (Early secreted antigenic target) و لیپوآرابینومانان باعث کاهش فعالیت NF- κ B می‌شود. در نهایت، مهارشدن NF- κ B باعث کاهش تولید IL-12 می‌شود.

Esat-6 از واکنش MyD88 با IRAK-4 جلوگیری کرده و بدین‌وسیله در سیگنالینگ TLR به NF- κ B تداخل ایجاد می‌کند. Cfp-10 (Culture filtrate antigen)، به‌طور مؤثری نیتریک‌اکساید تولیدشده توسط ماکروفاژ را مهار کرده (۳۴)، و به این ترتیب از کشته‌شدن توسط ماکروفاژ فرار می‌کند. همچنین *M. tuberculosis* مرگ برنامه‌ریزی‌شده ماکروفاژ را به‌نفع خود تنظیم کرده و از فعال‌شدن ماکروفاژ توسط IFN- γ

سایتوکاین‌هایی مانند TNF- α و NF- κ B می‌شود. از بین TLRها به‌نظر می‌رسد TLR-2، TLR-4 و TLR-9، نقش کلیدی در پاسخ به حضور *M. tuberculosis* دارند (۲۶، ۲۰).

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سه لیپوپروتئین (شامل: LprA، LprG و LpqH) تولید می‌کند که به‌وسیله آنها به TLR-2 وصل شده و توسط آنها نیز شناسایی می‌شود. LpqH، ۱۹ کیلودالتون است که توسط *M. tuberculosis* ترشح می‌شود و با اتصال به TLR-2، منجر به تحریک تولید IL-12 و TNF- α از ماکروفاژ و مونوسیت می‌شود. LprA نیز به TLR-2 وصل شده و منجر به تحریک تولید IL-10، IL-12 و TNF- α از سلول دندریتیک و بالغ‌شدن سلول دندریتیک می‌گردد. LprG در تولید TNF- α از طریق TLR-2 و بالغ‌شدن سلول دندریتیک نقش دارد (۲۷). مطالعات نشان داده است TLR-2 دارای یک سنسور عمده در تحریک پاسخ‌های التهابی بر ضد *M. tuberculosis* است. همچنین مشخص شده است موش‌هایی که در تولید 4 و TLR-2 نقص دارند نسبت به عفونت *M. tuberculosis* بسیار حساسند (۲۸). با این وجود در نبود TLRها، مکانیسم‌های دیگری و یا مکانیسم‌های مستقل از TLR در فعال‌نمودن Th1 نقش دارند. موش‌هایی که در تولید TLR-9 دچار نقص هستند، قادر به تولید IL-12p40 و IFN- γ از ماکروفاژ و سلول دندریتیک نبوده و به‌نظر می‌رسد TLR-9 نیز در تولید IL-12 از ماکروفاژ، سلول دندریتیک و تحریک پاسخ‌های Th1، نقش مهمی دارد (۱۱).

۲- سلول‌های کشنده طبیعی: دسته‌ای از لنفوسیت‌های بزرگ گرانولار هستند که به محل عفونت باکتری جذب شده و در شناسایی و تخریب سلول‌های آلوده میزبان نیز نقش دارند. در طی این فرآیند، این سلول‌ها، IFN- γ تولید می‌کنند که منجر به فعال‌شدن ماکروفاژها شده و این IFN- γ باعث القای ماکروفاژ به تولید IL-12، IL-15 و IL-18 می‌شود که در نهایت، این سایتوکاین‌ها منجر به فعال‌شدن سلول‌های TCD8+ می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی در محافظت اولیه بر ضد *M. tuberculosis* نیز نقش دارند و پس از عفونت ریه، در بافت ریه زیاد شده و تولید IFN- γ و پرفورین می‌کنند (۲۹، ۳۰).

۳- کمپلمان: یک بازوی سیستم ایمنی ذاتی است. مسیر کلاسیک از طریق اتصال به C1q، مسیر لکتین از طریق اتصال به

سلول‌های مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های T به محل عفونت نقش دارند (۳۶).

نقش سیستم ایمنی اکتسابی در مقابله با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

۱- سلول‌های TCD4+ مهم‌ترین بخش سیستم ایمنی اکتسابی بر ضد TB، سلول‌های TCD4+ می‌باشند. سلول‌های TCD8+، Th17 و سلول‌های B در مقابله با *M. tuberculosis* نقش بسیار مهمی دارند. پپتیدهای باکتری توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به سلول‌های تحریک‌نشده TCD4+ از طریق MHC-II عرضه می‌شوند؛ درحالی‌که لیپیدهای غشایی از طریق MHC-I عرضه می‌شوند. سلول T فعال‌شده به‌وسیله آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریایی، سایتوکاین‌هایی مانند IL-1 β ، IL-6، IL-21 و IL-12p40 تولید می‌کند. IL-12p40 منجر به فعال‌شدن TCD4+ می‌شود (۳۹). همچنین p40 زیر واحد IL-23 است که این سایتوکاین، سلول‌های Th17 را تحریک می‌کند. سلول‌های Th17 تحریک‌شده، IL-17، IL-21 و IL-22 تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها در ایجاد مصونیت بر ضد *M. tuberculosis* نیز نقش مهمی داشته و IL-17 نیز نقش اساسی در تشکیل گرانولوما ایفا می‌کند. TNF- α که توسط سلول‌های TCD4+ تولید می‌شود می‌تواند باعث تسهیل مرگ باکتری در داخل فاگوزوم ماکروفاژ گردد (۳۹).

۲- سلول‌های TCD8+ به لحاظ تئوری، سلول‌های TCD4+ نقش کلیدی بر ضد *M. tuberculosis* دارند. با این وجود، سلول‌های TCD8+ نیز نقش بسیار مهمی در ایجاد مصونیت بر ضد *M. tuberculosis* ایفا می‌کنند. سلول‌های TCD8+، آنتی‌ژن را از طریق MHC-I به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عرضه می‌کنند. مطالعات بر روی موش‌ها نشان داده است نقص یا جهش در بتا میکروگلوبولین (جزء اصلی MHC-I) باعث افزایش حساسیت نسبت به عفونت با *M. tuberculosis* می‌شود (۳۸). ماکروفاژهای آلوده با *M. tuberculosis* باعث القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده در ماکروفاژ شده و سپس از طریق عرضه متقابل آنتی‌ژن‌های همراه با MHC-I، به سلول‌های TCD8+ عرضه می‌شوند. سلول‌های TCD8+ نیز در ایجاد ایمنی محافظتی در فاز نهفته نقش دارند. سلول‌های TCD8+ فعال‌شده بر ضد *M. tuberculosis* از چند طریق عمل می‌کنند (۴۰):

جلوگیری می‌کند. Esx (ESAT-6 Secretion System)، یک سیستم انتقال پروتئین از غشای خارجی *M. tuberculosis* است که برای بقای باکتری بسیار لازم و ضروری است (۳۵). مطالعات نشان داده است Esx-5، فعال‌شدن ماکروفاژ را تنظیم کرده و به باکتری این امکان را می‌دهد تا در داخل فاگوزوم ماکروفاژ زنده بماند. همچنین باکتری می‌تواند از فاگوزوم فرار کرده و از طریق تخریب غشای فاگوزوم وارد سیتوزول شود (۳۶).

۵- کموکاین‌ها و کموکاین رستپورها: کموکاین‌ها مولکول‌های کوچکی هستند که در کموکاکسی سلول‌ها مؤثرند. این کموکاین‌ها در هنگام عفونت در تقویت سلول‌های سیستم ایمنی و مهاجرت آنها به محل عفونت نقش دارند. کموکاین‌ها به چندین رده (شامل CXC، CC و XC) طبقه‌بندی می‌شوند. همه این کموکاین‌ها با کموکاین رستپور که در سطح سلول‌ها وجود دارند باند می‌شوند. مهم‌ترین نقش این کموکاین‌ها، در مهاجرت سلول‌ها به محل عفونت است که به‌عنوان یک ماده جاذب عمل می‌کنند. این کموکاین‌ها در مهاجرت لنفوسیت‌ها به غدد لنفاوی نیز نقش دارند. لنفوسیت‌ها پس از ورود به غدد لنفاوی با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن واکنش داده و آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی و منهدم می‌کنند (۳۶). در پی عفونت با *M. tuberculosis*، سطح بیان (CC Chemokine Receptor 5) در سطح ماکروفاژ، سلول دندریتیک و مونوسیت‌ها افزایش پیدا می‌کند و در نتیجه، مهاجرت این سلول‌ها به ریه افزایش می‌یابد. همچنین CCR5 منجر به بالغ‌شدن سلول‌های دندریتیک تحریک‌نشده و افزایش تولید IL-12 می‌شود. CCR7 در پی عفونت *M. tuberculosis* افزایش یافته و باعث مهاجرت سلول‌های دندریتیک به غدد لنفاوی می‌شود. CCR2 در بالغ‌شدن سلول دندریتیک و مونوسیت در محل عفونت نقش دارد، مطالعات نشان داده است نقص در CCR2 منجر به کاهش مهاجرت سلول دندریتیک به غدد لنفاوی و افزایش حساسیت به عفونت *M. tuberculosis* می‌شود (۳۷). Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1) یا (C-C motif ligand 2) باعث می‌شود مونوسیت‌ها از خون وارد بافت شده و به ماکروفاژهای بافتی تبدیل شوند. CCL2 و RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted)، کموکاین‌هایی هستند که در جذب

۱- تولید $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ ؛

۲- متلاشی شدن سلول‌های آلوده به *M. tuberculosis* از طریق تولید پرفورین و گرانزیم؛

۳- کشتن مستقیم باکتری از طریق ترشح گرانولوزین.

Stegelman و همکاران نشان دادند یک زیرگروه از $TCD8^+$ که به‌طور پیوسته CCL2، RANTES، پرفورین و گرانزیم (Granzyme) تولید می‌کنند ماکروفاژهای آلوده‌شده با *M. tuberculosis* را جذب کرده و باکتری را می‌کشد. همچنین این سلول‌ها قادر به تولید $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ هستند. افراد مبتلا به عفونت نهفته TB، تعداد زیادی سلول $TCD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریایی دارند (۴۱، ۴۲).

۴- **سلول‌های $Th17$** : سلول‌های $Th17$ ، یک زیرگروه از سلول‌های $TCD4^+$ بوده و تولید $IL-17$ می‌کنند. $Th17$ مهاجرت سلول‌های $Th1$ ، نوتروفیل و مونوسیت‌ها را به محل عفونت تحریک می‌کند و در ایجاد ایمنی بر ضد *M. tuberculosis* نقش دارد (۴۳). $Th17$ نیز بیشترین زیرگروه از سلول T است که به $IL-23$ پاسخ می‌دهد.

$IL-17$ ، $Th17$ را که یک سایتوکاین پیش‌التهابی بوده و باعث تقویت سلول‌های T و تحریک آنها در تولید سایتوکاین‌هایی مانند $IL-1$ ، $IL-6$ ، $TNF-\alpha$ و NOS-2 (Nitric oxide synthase 2) می‌شود، تولید می‌کند (۳۵).

۵- **سلول‌های T محدود به $CD1$** : دسته‌ای از سلول‌های T هستند که عرضه آنتی‌ژن‌های *M. tuberculosis* به آنها از طریق مولکول‌های $CD1$ صورت می‌گیرد. ژن‌های کدکننده مولکول‌های $CD1$ در خارج از محل ژن‌های کدکننده MHC-I و MHC-II قرار دارند. ژن‌های کدکننده مولکول‌های $CD1$ در مقایسه با MHC، از پلی‌مورفیسم کمتری برخوردارند و سلول‌های T محدود به $CD1$ ، گلیکولیپیدهای دیواره سلول باکتری مانند مایکولیک اسید (Mycolic acid) را شناسایی می‌کنند (۴۴).

۶- **سلول‌های $\gamma\delta T$** : TCRهای عرضه‌شده در سطح سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ به‌طور عمده بیشتر از زنجیره‌های α و β تشکیل شده است. این سلول‌ها یک زیرگروه کوچک از سلول T هستند که از زنجیره‌های γ و δ تشکیل شده‌اند. سلول‌های $\gamma\delta T$ به‌طور عمده بیشتر در بافت‌های اپی‌تلیال گسترده بوده و در ایجاد

مصونیت در مراحل اولیه عفونت که باکتری به اپی‌تلیوم تهاجم دارد نیز نقش دارند (۴۵). در طی عفونت حاد مایکوباکتریایی، سلول‌های $\gamma\delta T$ تولید $IL-17$ می‌کنند که منجر به تحریک تولید $IL-12$ می‌شود. سلول‌های $\gamma\delta T$ ، جزء اولین سلول‌هایی هستند که به التهاب و عفونت پاسخ می‌دهند. همچنین سلول‌های $\gamma\delta T$ فعال‌شده باعث افزایش تولید $IL-6$ از سلول‌های APC و کاهش تولید $IFN-\gamma$ از سلول کشنده طبیعی می‌شوند (۴۶).

۷- **سلول‌های T تنظیمی (Treg)**: Treg یک زیرگروه از سلول T است که عامل رونویسی Foxp3 را تولید می‌کند و از طریق تولید $TGF-\beta$ و $IL-10$ باعث مهار عملکرد سلول‌های T مجری می‌شود. این سلول‌ها، $CD25$ و زنجیره α را از رسپتور $IL-2$ تولید می‌کنند. بنابراین، در شرایط درون‌تنی با تزریق آنتی‌بادی ضد $CD25$ ، این سلول‌ها حذف می‌شوند. همچنین این سلول‌ها، نقش مهمی در مهار اتوایمنی و رد پیوند دارند. در عفونت‌های مایکوباکتریایی این دسته از سلول‌ها تحریک شده و نقش بسیار مهمی در تداوم عفونت *M. tuberculosis* ایفا می‌کنند. Treg نیز نقش مهمی را در هموستازی و توازن ایمنی به‌عهده دارد (۴۷). در بیماری‌های عفونی، سلول‌های Treg ممکن است باعث مهار پاسخ‌های ایمنی، تسهیل تکثیر و گسترش پاتوژن شوند، از طرفی نیز آنها ممکن است پاسخ‌های التهابی را مهار کرده و باعث کاهش آسیب بافتی شوند. شواهد بالینی و آزمایشگاهی موجود نشان می‌دهد سلول‌های Treg در طی عفونت با *M. tuberculosis* فعال می‌شوند و عملکرد آنها در ایمونوپاتوژنز باکتری هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. تعداد سلول‌های Treg در افراد مبتلا به عفونت فعال ریوی در مقایسه با افرادی که مبتلا به عفونت نهفته هستند، بسیار بالا بوده است. همچنین کاهش سلول‌های Treg با افزایش تولید $IFN-\gamma$ همراه است؛ بدون اینکه روی تولید $IL-17$ تأثیری داشته باشد. در طی عفونت فعال TB، سلول‌های Treg باعث مهار پاسخ‌های $Th1$ می‌شوند، اما روی $Th17$ اثر مهاری نداشته و به تکثیر *M. tuberculosis* و تخریب بافت کمک می‌کنند. بیشترین حضور سلول‌های Treg، در عفونت خارج ریوی TB مشاهده می‌شود (۴۸).

نتیجه‌گیری

باوجود تلاش‌های گسترده، توبرکلوزیس به‌عنوان یک مشکل اساسی در سرتاسر جهان باقی مانده است. ایجاد و گسترش سویه‌های مقاوم به دارو و عفونت همزمان توبرکلوزیس با HIV نیز یک چالش بزرگ را برای آینده سلامت انسان رقم زده است. باوجود اینکه بیماری توبرکلوزیس بسیار کشنده است، اما هنوز یک سؤال بسیار مهم باقی‌مانده و اینکه چرا باسیل سل هرگز نتوانسته همه انسانها را از بین ببرد و این نشان‌دهنده این موضوع است که عده‌ای از انسانها به آن مقاوم بوده و باسیل سل خود پس از ورود به بدن میزبان باعث فعال‌شدن پاسخ‌هایی می‌شود که منجر به مقاومت میزبان می‌گردد. مطالعات نشان داده است تقریباً در ۹۵-۹۰٪ افراد سالم، سلول‌های T و ماکروفاژها می‌توانند باسیل سل وارد شده به بدن را تحت کنترل خود درآورده و از گسترش آن جلوگیری کنند. درپی ورود باکتری به بدن، پاسخ‌های

شدیدی تحریک شده که باسیل سل را مجبور به فرار و مخفی‌شدن در فاگوزوم ماکروفاژهای آلوده می‌کند. پاسخ‌های پاتولوژیک و محافظت‌کننده میزبان به *M. Tuberculosis* پیچیده و چندجانبه بوده و قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی را درگیر می‌کند. هر مرحله از پاسخ میزبان به *M. tuberculosis* شامل برخورد به‌وسیله ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیال، دندریتیک سل‌ها در ریه، تحریک پاسخ‌های سلول‌های T و کشتن باکتری توسط ماکروفاژهای فعال‌شده در گرانولوما تحت کنترل ژنتیکی می‌باشد. بنابراین، حضور سیستم‌های پیچیده دفاعی در بدن، دلیل مقاومت در برابر این بیماری بسیار مهلک است. دانش پزشکی می‌تواند با شناسایی شبکه پاسخ‌های ایمنی به این پاتوژن، شناخت هریک از اجزای آن در توسعه واکسن‌های نسل جدید و درمان مؤثرتر؛ به جنگ این بیماری مهلک برود.

References:

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Pub; 2009.
2. Metanat M, Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Aminianfar M. The epidemiology of tuberculosis in recent years: Reviewing the status in south-eastern Iran. *Zahedan J Res Med Sci* 2012;13(9):1-7. [Full Text in Persian]
3. Teimourpour R, Sadeghian A, Meshkat Z, Esmailizad M, Sankian M, Jabbari AR. Construction of a DNA vaccine encoding Mtb32C and HBHA genes of mycobacterium tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8(8):e21556.
4. Meshkat Z, Soleimanjahi H, Mahmoudi M, Mohammad Hassan Z, Mirshahabi H, Meshkat M. CTL responses to a DNA vaccine encoding E7 gene of human papillomavirus type 16 from an Iranian isolate. *Iran J Immunol* 2008;5(2):82-91.
5. Akhavan R, Meshkat Z, Khajekaramadini M, Meshkat M. Eight-year study of Mycobacterium tuberculosis in mashhad, northeast of iran. *Iran J Pathol* 2013;8(2):73-80.
6. Mirshahabi H, Meshkat Z, Soleimanjahi H, Mohamad Hassan Z. Construction a DNA vaccine containing human papillomavirus type 16 early genes as a potential vaccine for cervicalcancer prevention and therapy. *Iran J Pathol* 2009;4(2):65-70.
7. Masungi C, Temmerman S, Van Vooren JP, Drowart A, Pethe K, Menozzi FD. Differential T and B cell responses against Mycobacterium tuberculosis heparin-binding hemagglutinin adhesin in infected healthy individuals and patients with tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185(4):513-20.
8. Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry M. The Immune Response in Tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:475-527.

9. Vankayalapati R, Barnes PF. Innate and adaptive immune responses to human *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis* (Edinb) 2009;89 Suppl 1:S77-80.
10. Pieters J. *Mycobacterium tuberculosis* and the macrophage: Maintaining a balance. *Cell Host Microbe* 2008;3(6):399-407.
11. Kobiyama K, Jounai N, Aoshi T, Tozuka M, Takeshita F, Coban C, et al. Innate immune signaling by, and genetic adjuvants for dna vaccination. *Vaccines* (Basel) 2013;1(3):278-92.
12. Brighenti S, Andersson J. Local immune responses in human tuberculosis: Learning from the site of infection. *J Infect Dis* 2012;205 Suppl 2:S316-24.
13. Chackerian AA, Alt JM, Perera TV, Dascher CC, Behar SM. Dissemination of mycobacterium tuberculosis is influenced by host factors and precedes the initiation of t-cell immunity, infection and immunity. *Infect Immun* 2002;70(8):4501-9.
14. Gengenbacher M, Kaufmann SH. *Mycobacterium tuberculosis*: Success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36(3):514-32.
15. Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Włodarczyk M, Rudnicka W. Latent *M. tuberculosis* infection--pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies. *Pol J Microbiol* 2012;61(1):3-10.
16. Maglione PJ, Chan J. How B cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol* 2009;39(3):676-86.
17. Kozakiewicz L, Phuah J, Flynn J, Chan J. The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Adv Exp Med Biol* 2013;783:225-50.
18. Redford PS MPaGAO. The role of IL-10 in immune regulation during *M. tuberculosis* infection. *Mucosal Immunol* 2011;4(3):261-70.
19. Hashem Asnaashari AM, Sadrizadeh A, Ahmadi H, Meshkat M, Gholoobi A, et al. The Study of *Mycobacterium tuberculosis* in Iranian Patients With Lung Cancer. *Jundishapur J Microbiol* 2013;6(3):237-41.
20. Barnes PF, Samten B, Shams H, Vankayalapatib R. Progress in understanding the human immune responses to mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis* 2009;89(1):S5-9.
21. Ahmad S. Pathogenesis, Immunology, and diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:17.
22. Menozzi FD, Reddy VM, Cayet D, Raze D, Debie AS, Dehouck MP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* heparin-binding haemagglutinin adhesin (HBHA) triggers receptor-mediated transcytosis without altering the integrity of tight junctions. *Microbes Infect* 2006;8(1):1-9.
23. Watanabe H, Numata K, Ito T, Takagi K, Matsukawa A. Innate immune response in Th1- and Th2-dominant mouse strains. *Shock* 2004;22(5):460-6.
24. Wang D, Xu J, Feng Y, Liu Y, McHenga SS, Shan F, et al. Liposomal oral DNA vaccine (*mycobacterium* DNA) elicits immune response. *Vaccine* 2010;28(18):3134-42.
25. Mortaz E. Role of pattern recognition receptors in mycobacterium tuberculosis infection. *I J Myco* 2015;4(1):66.
26. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Van Crevel R. innate immune recognition of mycobacterium tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:405310.
27. Harding CV, Boom WH. Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: A role for Toll-like receptors. *Nat Rev Microbiol* 2011;8(4):296-307.

28. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J Exp Med* 2008;205(1):105-15.
29. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: A meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173-80.
30. Guerra C, Johal K, Morris D, Moreno S, Alvarado O, Gray D, et al. Control of mycobacterium tuberculosis growth by activated natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2012;168(1):142-52.
31. Schlesinger LS, Bellinger-Kawahara CG, Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of mycobacterium tuberculosis is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3. *J Immunol* 1990;144(7):2771-80.
32. Podinovskaia M, Lee W, Caldwell S, Russell DG. Infection of macrophages with mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function. *Cell Microbiol* 2013;15(6):843-59.
33. Leemans JC, Thepen T, Weijer S, Florquin S, Rooijen NV, van de Winkel JG, et al. Macrophages play a dual role during pulmonary tuberculosis in Mice. *J Infect Dis* 2005;191(1):65-74.
34. Pieters J. *Mycobacterium tuberculosis* and the macrophage: Maintaining a balance. *Cell Host Microbe* 2008;3(6):399-407.
35. Sutherland JS, de Jong BC, Jeffries DJ, Adetifa IM, Ota MO. Production of TNF- α , IL-12(p40) and IL-17 Can Discriminate between Active TB disease and latent infection in a West African cohort. *PLoS ONE* 2010;5(8):e12365.
36. Algood HM, Chan J, Flynn JL. Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14(6):467-77.
37. Slight SR, Khader SA. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24(2):105-13.
38. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, Di Liberto D, Dieli F, Caccamo N. Functional signatures of human CD4 and CD8 T Cell responses to mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol* 2014;22(5):180.
39. Green AM, Difazio R, Flynn JL. IFN- γ from CD4 T cells is essential for host survival and enhances CD8 T cell function during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 2013;190(1):270-7.
40. Behar SM. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. *Adv Exp Med Biol* 2013;783:141-63.
41. Bruns H, Stegelmann F, Fabri M, Döhner K, van Zandbergen G, Wagner M, et al. Abelson tyrosine kinase controls phagosomal acidification required for killing of *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages. *J Immunol* 2012;189(8):4069-78.
42. Stegelmann F, Bastian M, Swoboda K, Bhat R, Kiessler V, Krensky AM, et al. Coordinate expression of CC chemokine ligand 5, granulysin, and perforin in CD8+ T cells provides a host defense mechanism against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2005;175(11):7474-83.
43. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(6):455-62.
44. Ulrichs T, Moody DB, Grant E, Kaufmann SH, Porcelli SA. T-cell responses to CD1-presented lipid antigens in humans with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun* 2003;71(6):3076-87.
45. Meraviglia S, Daker S, Dieli F, Martini F, Martino A. $\gamma\delta$ T Cells Cross-Link Innate and adaptive immunity in mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol* 2011;2011(2011):11.
46. Xi X, Han X, Li L, Zhao Z. $\gamma\delta$ T cells response to *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis patients using preponderant complementary determinant region 3 sequence. *Indian J Med Res* 2011;134(3):356-61.
47. Shafiani S, Dinh C, Ertelt JM, Moguche AO, Siddiqui I, Smigiel KS, et al. Pathogen-specific Treg cells expand early during mycobacterium tuberculosis infection but are later eliminated in response to Interleukin-12. *Immunity* 2013;38(6):1261-70.
48. Larson RP, Shafiani S, Urdahl KB. Foxp3(+) regulatory T cells in tuberculosis. *Adv Exp Med Biol* 2013;783:165-80.